

# Фармакокинетические закономерности в проявлении действия психотропных лекарственных средств

Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Шевченко Р. В., Раскин С. Ю., Бочков П. О., Жердев В. П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Аннотация.** В обзоре обсуждаются взаимосвязи между фармакокинетическими показателями и эффектами психотропных лекарственных средств как в доклинических исследованиях, так и в клинической практике. Выявление таких корреляций может служить основой для понимания сложной системы взаимоотношений фармакокинетических и фармакодинамических механизмов в проявлении действия этой группы препаратов и позволяет использовать данные фармакокинетических исследований для оптимизации терапевтических подходов в лечебной практике.

**Ключевые слова:** психотропные препараты; фармакокинетика; фармакодинамика; корреляция

## Для цитирования:

Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Шевченко Р.В., Раскин С.Ю., Бочков П.О., Жердев В.П. Фармакокинетические закономерности в проявлении действия психотропных лекарственных средств // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 4. – С. 3–8. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-3-8

## Pharmacokinetic relationships in psychotropic drugs effects

Kolyvanov GB, Litvin AA, Shevchenko RV, Raskin SYu, Bochkov PO, Zherdev VP

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Abstract.** The review discusses relationships between pharmacokinetic parameters and effects of psychotropic drugs, both in preclinical studies and clinical practice. The identification of such correlations can serve as a basis for understanding the complex system of relationships between pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms in the manifestation of the action of this group of drugs and allows us to use the data of pharmacokinetic studies to optimize therapeutic approaches in medical practice.

**Keywords:** psychotropic drugs; pharmacokinetics; pharmacodynamics; correlation

## For citations:

Kolyvanov GB, Litvin AA, Shevchenko RV, Raskin SYu, Bochkov PO, Zherdev VP. Pharmacokinetic relationships in psychotropic drugs effects. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(4):3–8. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-3-8

## Введение

В современной литературе приведено достаточно убедительное обоснование целесообразности поиска взаимосвязей между фармакокинетическими показателями и эффектами лекарственных средств (ЛС) как в доклинических исследованиях, так и при клинической апробации новых препаратов. Обсуждение таких корреляций, по мнению авторов, может служить основой для понимания сложной системы взаимоотношений фармакокинетических и фармакодинамических механизмов в действии ЛС и позволяет использовать данные фармакокинетических исследований для оптимизации терапевтических подходов к применению конкретных препаратов в лечебной практике. Изучение характера зависимости между эффективностью ЛС и его фармакокинетическими параметрами является одной из основных задач доклинической и клинической фармакокинетики [1–3].

Выявление взаимосвязи между фармакокинетическими параметрами и фармакодинамическими показателями в доклинических исследованиях лекарственных веществ (ЛВ) даёт полезную информацию при переносе данных с животных на человека для прогнозирования дозы и пути введения, разработки оптимальной лекарственной формы, обеспечивающей фармакологическую активность и биодоступность, а также при выборе дозы ЛС для проведения I фазы

клинических исследований [4, 5]. В основном изучают зависимость между эффективностью препарата и его концентрацией в крови. Вместе с тем эффект препарата не всегда пропорционален его непосредственной концентрации в крови, а может определяться и рядом других фармакокинетических параметров. Зависимость между фармакокинетическими параметрами и показателями терапевтического эффекта была установлена для производного бензодиазепина феназепама [6].

Механизм действия бензодиазепиновых транквилизаторов, связанный с воздействием на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс позволяет предполагать, что для проявления эффекта этих веществ может иметь значение не только уровень вещества в крови или непосредственно в области рецепторного комплекса, но и скорость поступления вещества в кровь [7]. Целью работы [6] явилось изучение в эксперименте корреляций между эффективностью транквилизатора феназепама, с одной стороны, и динамикой его содержания в крови, а также скоростью всасывания, с другой стороны. Анализируя полученные результаты, следует подчеркнуть, что в некоторые временные интервалы после введения крысам феназепама внутрь или внутривенно (в/в) можно обнаружить положительную корреляцию между концентрацией препарата в крови и степенью выраженности миорелаксантных проявлений. Эти факты можно объяснить следующим: после введения

феназепам быстро и интенсивно распределяется в организме животных. В это время концентрация препарата в крови непропорционально отражает его содержание в мишени биологического действия. Однако со временем процесс распределения завершается и в организме устанавливается динамическое равновесие между содержанием препарата в крови и в любой другой ткани (в частности, и в месте биологического действия препарата), в результате чего появляется возможность обнаружить корреляцию между эффектом и концентрацией. Высокую степень корреляции между величиной анксиолитического эффекта у крыс и скоростью поступления феназепама в системный кровоток можно объяснить тем, что эффект определяется не абсолютными значениями концентраций препарата в крови (а значит, и в месте биологического действия), а скоростью его поступления в кровь. Результаты данной работы позволили установить корреляцию между величиной эффекта препарата и скоростью его поступления в системный кровоток. Точное определение индивидуальных констант абсорбции феназепама позволяет прогнозировать степень его анксиолитического эффекта у экспериментальных животных. Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что величина миорелаксанта эффекта феназепама у крыс после введения препарата внутрь или в/в положительно коррелирует с концентрацией препарата в крови лишь в отдаленные сроки, в то время как величина анксиолитического эффекта препарата после введения внутрь не коррелирует с его концентрацией в крови, но отчетливо коррелирует со скоростью поступления феназепама в системный кровоток.

В работе [8] у крыс после однократного в/в введения количественно охарактеризована зависимость «концентрация — эффект» для препаратов бензодиазепинового ряда: мидазолама, бретазенила, флумазенила и Ro 19-4603. Различия в эффективности бензодиазепинов отражались в параметре электроэнцефалографии (ЭЭГ) (изменение в амплитудах в полосе частот 11,5–30 Гц). Более того, обнаружена высокая корреляция между 50 % эффективной концентрацией этих ЛВ и сродством к бензодиазепиновому рецептору.

Проведено сопоставление зависимости «концентрация — эффект» нового потенциального анксиолитического средства ГМЛ-1, являющегося лигандом транслокаторного протеина. Крысам однократно, внутрижелудочно вводили ГМЛ-1 в дозе 1 мг/кг. Оценивали концентрации исследуемого вещества в плазме крови и поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Установлено, что величина анксиолитического эффекта ГМЛ-1 не коррелирует с концентрацией анксиолитика в плазме крови. Таким образом, между параметрами, характеризующими анксиолитический эффект, и концентрациями ГМЛ-1 в плазме крови крыс отсутствуют достоверно значимые причинно-следственные связи. Следует отметить, что между максимальными значениями concentra-

ции ГМЛ-1 в плазме крови и фармакологическим эффектом имеется временной сдвиг, т. е. максимальный эффект наступает на 1 ч позже максимальной концентрации. Однако, начиная с 2 ч и до 5 ч после введения ГМЛ-1 включительно, отмечается линейное снижение изучаемых характеристик. Таким образом, при увеличении объема выборки и более частом отборе проб и одновременной регистрацией эффекта эти связи могут быть выявлены [9].

Проведен линейный корреляционный анализ между средними стационарными концентрациями ( $C_{ss}$ ) 11 противосудорожных ЛВ в плазме крови мышей и крыс и противосудорожными 50 % эффективными дозами ( $ED_{50}$ ). Считают, что установленная взаимосвязь у животных между  $C_{ss}$  и  $ED_{50}$  — полезный инструмент в предсказании целевого концентрационного диапазона у людей [10].

Собакам с врожденной эпилепсией вводили топирамат в виде инфузии в течение 5 мин в дозах 10 и 20 мг/кг. Совместное введение с фенобарбиталом увеличило клиренс топирамата в 5–6 раз. Фармакокинетическое моделирование показало, что в/в введение топирамата в дозах 20 и 25 мг/кг необходимо для достижения требуемой концентрации в плазме крови собак, которым одновременно либо вводили, либо не вводили фенобарбитал в дозах 20 и 30 мг/кг. Результаты исследования предоставляют информацию по оптимизации терапии топираматом для дальнейших исследований эпилептического статуса у собак, которые впоследствии станут руководством для разработки клинических исследований в/в введения топирамата человеку [11].

Одним из основных этапов на пути создания рациональных индивидуальных режимов терапии в клинике является изучение характера зависимости между степенью эффективности лечения и концентрацией препарата в крови больного. Установление такой зависимости является первоочередной задачей клинической фармакокинетики.

Зависимости между концентрациями в плазме крови и показателями терапевтического отклика или побочных эффектов были установлены для нейрелептика амисульпирида, антипсихотическое действие которого сочетается с седативным. Концентрации амисульпирида в плазме крови тесно связаны с дозой и характеризуются незначительными колебаниями, поэтому можно было рекомендовать рутинный мониторинг в плазме крови. Более высокие концентрации наблюдали у женщин, а у людей пожилого возраста отмечены наименее значимые клинические проявления либо терапевтического отклика, либо побочных эффектов [12–14]. Сделано предположение, что (минимальная) пороговая величина терапевтического отклика соответствует концентрации 100 мкг/л [15], при этом в плазме крови пациентов отмечено среднее значение концентрации равное 367 мкг/л [12]. Побочные эффекты, главным образом экстрапирамидные

побочные эффекты (ЭПЭ), наблюдали, когда уровни концентраций ЛС составляли 336 [4], 377 [15] и 395 мкг/л [14]. Установлено, что уровни амисульпирида в плазме крови ниже 320 мкг/л позволяют избежать ЭПЭ [15]. Обзор современных источников указывает, что диапазон концентраций в 200–320 мкг/л является оптимальным для проявления терапевтического действия. При этом побочные эффекты будут минимальны или их вовсе не будет.

Зависимости между концентрациями в плазме крови и показателями терапевтического действия были установлены и для антипсихотического ЛС клозапина. Его уровни в плазме крови в целом связаны с суточной дозой [16], но при этом отмечена достаточная вариация, чтобы сделать невозможным любой точный прогноз концентрации в плазме крови. Уровни клозапина в плазме крови обычно ниже у более молодых пациентов, мужчин [17] и выше у представителей азиатской расы [18]. По некоторым данным, для предупреждения рецидива болезни уровень препарата в плазме крови должен составлять не менее 200 мкг/л [19]. У лиц, устойчивых к действию клозапина, доза должна быть такой, чтобы обеспечить концентрации в плазме крови в диапазоне 350–500 мкг/л. Пациенты с плохой переносимостью клозапина могут выиграть от снижения дозы, главное, чтобы был достигнут вышеупомянутый диапазон концентраций. Верхняя граница целевого диапазона клозапина в плазме крови не определена. Уровни ЛВ в плазме крови, вызывающие изменения в ЭЭГ [20], и выше 1000 мкг/л [21], вызывающие более серьёзные осложнения у пациентов, следует держать на значительно более низком уровне. Как можно было ожидать, другие клозапин-обусловленные побочные эффекты, кроме неврологических, связаны с увеличением уровня концентраций ЛС в плазме крови [22].

Уровни концентраций другого антипсихотика оланзапина, структурно и по действию схожего с клозапином, в плазме крови линейно связаны с суточной дозой, но при этом отмечается значительная вариация [23] с более высокими уровнями у женщин [24] и у пациентов, принимающих препараты, ингибирующие ферменты цитохрома P450 [25, 26]. Для лечения шизофрении (при дозировании один раз в сутки) предполагалось, что уровень концентраций оланзапина должен быть не менее 9,3 мкг/л (проба с минимальной концентрацией). Имеется доказательство, что уровни концентраций ЛС выше 40 мкг/л (отбор пробы через 12 ч после приёма) не обеспечивают больший терапевтический эффект, чем более низкие уровни [27]. Серьёзные токсические проявления встречаются редко, но могут возникнуть, если концентрация оланзапина будет выше 100 мкг/л, а если уровень препарата в плазме крови достигнет 160 мкг/л даже может наступить смерть [28]. Для лечения шизофрении целевой терапевтический диапазон концентраций предложен на уровне 20–40 мкг/л [29].

Доза атипичного нейролептика кветиапина не связана с минимальными концентрациями препарата в плазме крови [30, 31]. При дозировках от 150 до 800 мг/сут средние уровни кветиапина колеблются от 27 до 387 мкг/мл [31–33]. Возраст, пол и сочетанная терапия могут оказать влияние на значимые индивидуальные различия, наблюдаемые при терапевтическом лекарственном мониторинге у женщин [32, 33], пожилых и у пациентов, применяющих ингибиторы СYP3A4 [31, 34], способных с большой вероятностью повысить концентрацию кветиапина. Считается, что минимальные концентрации препарата в плазме крови для оказания клинического эффекта должны составлять не менее 77 мкг/л [34] и 50–100 мкг/л [35]. ЭПЭ наблюдали у женщин с уровнями препарата выше 210 мкг/л [30, 34]. Благодаря короткому периоду полувыведения кветиапина из организма концентрации препарата в плазме крови быстро уменьшаются в течение короткого времени независимо от дозы и максимальной концентрации. Таким образом, максимальные концентрации могут быть более тесно связаны с дозой и с показателями терапевтического действия. Для кветиапина выявлена зависимость между дозой и эффектом, и очевидно, что препарат хорошо переносится в дозах выше разрешённого диапазона [36].

Установлено, что терапевтический диапазон рисперидона (атипичное антипсихотическое средство, производное бензизоксазола) в плазме крови должен составлять 20–60 мкг/л действующего вещества (рисперидон и 9-гидроксирисперидон) [37, 38]. Для обеспечения такого диапазона концентраций требуются пероральные дозы препарата от 3 до 6 мг в сутки [37, 39–41]. Показано, что связывание дофаминовых D2-рецепторов в стриатуме составляет порядка 65 % (минимум, требуемый для терапевтического эффекта) при уровнях в плазме крови около 20 мкг/л [38].

Рисперидон в виде инъекции пролонгированного действия (25 мг/2 недели), по-видимому, обеспечивает уровни препарата в плазме крови в среднем между 4,4 и 22,7 мкг/л [41]. Связывание дофаминовых D2-рецепторов для этой дозы оценивают в диапазоне от 25 до 71 % [38, 42, 43]. Отмечена значительная межиндивидуальная вариация вокруг этих средних значений с очень небольшим числом пациентов, у которых уровни препарата в плазме крови были бы выше указанных значений. Следует обратить внимание на то, что имеются некоторые доказательства, что пролонгированные формы ЛС эффективны, несмотря на кажущиеся субтерапевтические уровни препаратов в плазме крови и связывание с дофаминовыми рецепторами [40].

Зависимость между фармакокинетическими параметрами и показателями терапевтического эффекта была установлена и для производных бензодиазепина. Анализ приведённых данных в исследовании [6] позволяет предположить, что зависимость терапевтиче-



ского эффекта и побочного действия феназепама от постоянного уровня его концентраций в полной мере не определяется нозологическими и синдромальными различиями больных. Вероятно, в большей степени она связана с другими особенностями организма. Исходя из этого предположения, исследованные больные были разделены на группы с преобладанием возбудимых и тормозных типологических особенностей. Корреляции между равновесными уровнями концентраций феназепама в крови больных и эффектами препарата в этих группах выше, чем это характерно для всей выборки больных. Для больных с тормозными личностными и тревожно-мнительными чертами коэффициент корреляции достигает, соответственно, величин 0,62 и 0,72, т. е. он самый высокий для терапевтического эффекта.

Если суммировать все эти данные, можно отметить, что оптимальный терапевтический эффект достигается у больных, у которых постоянные уровни концентраций феназепама в крови не превышают 30–70 нг/мл. Побочные эффекты также достоверно коррелируют с постоянными уровнями концентраций в различных группах больных и наиболее выражены, когда концентрации превышают 100 нг/мл.

В работе [2] подробно характеризуется зависимость между длительностью и выраженностью транквилизирующих эффектов бензодиазепинов и их концентрациями в плазме крови.

В работе [44] описано исследование действия диазепама, лоразепама и плацебо у 15 здоровых волонтеров и у 5 пациентов с тревожными заболеваниями. Тест вождения был проведен через 7 дней терапии. Образцы крови были собраны через 45 минут после проведения теста на вождение, и определены общая (связанная и свободная) концентрации диазепама, дезметилдиазепама, и лоразепама в плазме крови. Все принимающие препарат показали значительное ухудшение показателей вождения по сравнению с принимающими плацебо. Нежелательные эффекты

были более ярко выражены после приема лоразепама. Установлены взаимосвязи между концентрациями в плазме крови диазепама и лоразепама и показателями нежелательных эффектов, оказывающих влияние на качество вождения.

В поисках путей рационализации и ускорения разработки ЛС комплексные идеи фармакокинетического/фармакодинамического (ФК/ФД) моделирования являются многообещающим инструментом. Идеи ФК/ФД моделирования можно применять на всех стадиях доклинического и клинического этапов разработки лекарств. Так, на доклиническом этапе, возможные применения ЛС могут включать *in vivo* оценку эффективности и активности ЛВ, идентификацию биомаркеров, а также выбор ЛФ и оптимизацию режимов дозирования. В клинических исследованиях результаты ФК/ФД моделирования включают в себя описание зависимости доза – концентрация – эффект/токсичность, оценку влияния пищи, возраста и пола, межлекарственные взаимодействия и зависимость между эффективностью препарата и тяжестью заболевания, развитие толерантности и внутрииндивидуальную и межиндивидуальную вариабельность реакции на ЛС. Такие прогностические приложения ФК/ФД могут включать экстраполяцию доклинических данных, моделирование реакций на ЛВ, а также прогноз клинических исследований. Строгое выполнение концепций ФК/ФД моделирования в процессе разработки ЛС предоставляет логическое обоснование, научно обоснованный базис для принятия эффективного решения, касающегося выбора потенциального ЛВ-кандидата, предоставляет максимально выгодную информацию из выполненных экспериментов и исследований и проведение нескольких более направленных клинических исследований с большей эффективностью и меньшими затратами. Таким образом в будущем идеи ФК/ФД моделирования будут играть ключевую роль в оптимизации процесса разработки ЛС [45].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Колыванов Геннадий Борисович**

ORCID ID: 0000-0002-2571-0047

SPIN-код: 2538-8639

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова», Москва, Россия

**Kolyvanov Gennadiy B.**

ORCID ID: 0000-0002-2571-0047

SPIN code: 2538-8639

D. Sci. in Biology, Leading researcher of the laboratory of pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Литвин Александр Алексеевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: litbiopharm@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2818-3457

SPIN-код: 6193-5770

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова», Москва, Россия

**Litvin Alexander A.**

*Corresponding author*

e-mail: litbiopharm@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2818-3457

SPIN code: 6193-5770

D. Sci. in Biology, Leading researcher of the laboratory of pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Шевченко Роман Владимирович**

ORCID ID: 0000-0003-4646-7733

SPIN-код: 1844-6202

к. м. н., н. с. лаборатории фармакокинетики  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова», Москва, Россия

**Shevchenko Roman V.**

ORCID ID: 0000-0003-4646-7733

SPIN code: 1844-6202

PhD in Medicine, Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Раскин Сергей Юрьевич**

ORCID ID: 0000-0002-6152-4778

SPIN-код: 5234-7871

к. м. н., н. с. лаборатории фармакокинетики  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова», Москва, Россия

**Raskin Sergey Yu.**

ORCID ID: 0000-0002-6152-4778

SPIN code: 5234-7871

PhD in Medicine, Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Бочков Павел Олегович**

ORCID ID: 0000-0001-8555-5969

SPIN-код: 5576-8174

к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова», Москва, Россия

**Bochkov Pavel O.**

ORCID ID: 0000-0001-8555-5969

SPIN code: 5576-8174

PhD in Biology, Senior Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Жердев Владимир Павлович**

ORCID ID: 0000-0003-2710-7134

SPIN-код: 2213-9592

д. м. н., профессор, заведующий лабораторией  
фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармако-  
логии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Zherdev Vladimir P.**

ORCID ID: 0000-0003-2710-7134

SPIN-код: 2213-9592

D. Sci. in Medicine, Professor, Head of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

## Литература / References

1. Gabrielson JL, Weiner DL. Methodology for pharmacokinetic/pharmacodynamic data analysis. *Pharm Sci Technol Today*. 1999 Jun;2(6): 244–252. DOI:10.1016/s1461-5347(99)00162-5.
2. Jann MW, Penzak SR, Cohen LJ. Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents. New York: Springer; 2016.
3. Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications, 4th ed., New York: Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins; 2011.
4. Жердев В.П., Бойко С.С., Константинопольский М.А. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика фармацевтических композиций дипептидного анксиолитика ГБ-115 // *Химико-фармацевтический журнал*. — 2016. — Т. 50. — № 5. — С. 42–46. [Zherdev VP, Boyko SS, Konstantinopolskiy MA et al. Preclinical study of dipeptide anxiolytic GB-115

pharmaceutical compositions: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Khimiko-farmaceuticheskiy zhurnal*. 2016;50(5):42–46. (In Russ).] DOI:10.30906/0023-1134-2016-50-5-42-46.

5. Фирсов А.А., Жердев В.П., Портной Ю.А. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. Часть 1, — М.: «Гриф и К»; 2013. — С. 845–855. [Firsov AA, Zherdev VP, Portnoy YuA et al. Rukovodstvo po provedeniyu doklicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Part one. Ed. By Mironov AN. Moscow: Grif i K; 2013. (In Russ).].

6. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. — М.: Наука; 2007. — 381 с. [Seredenin SB, Voronina TA, Neznamov GG, Zhardev VP. Fenazepam: 25 let v medicinskoj praktike. Moscow: Nauka; 2007. (In Russ).].

7. Briley M, Nutt DJ, editors. Anxiolytics. B.: Birkhäuser; 2000.

8. Mandema JW, Kuck MT, Danhof M. Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflected in their concentration-EEG effect relation-

ship. *Br J Pharmacol.* 1992;105(1):164–170. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb14229.x.

9. Яркова М.А., Литвин А.А., Колыванов Г.Б. и др. Поиск взаимосвязи между анксиолитическим действием оригинального производного пирроло[1,2-а]пиразина, лиганда TSPO – ГМЛ-1 и его концентрациями в плазме крови крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2018. – № 2. – С. 52–58. [Yarkova MA, Litvin AA et al. Search of the correlation between anxiolytic effect of original derivative of pyrrolo[1,2-a]pyrazine TSPO-ligand (GML-1) and its concentrations in the rat blood plasma. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2018;(2):52–58. (In Russ.).] DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10014.

10. Bialer M, Twyman RE, White HS. Correlation analysis between anticonvulsant ED50 values of antiepileptic drugs in mice and rats and their therapeutic doses and plasma levels. *Epilepsy & Behavior.* 2004;5(6):866–872. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.08.021.

11. Vuu I, Coles LD, Maglalang P et al. Intravenous Topiramate: Pharmacokinetics in Dogs with Naturally Occurring Epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science.* 2016;3(107):1–8. DOI: 10.3389/fvets.2016.00107.

12. Bergemann N, Kopitz J, Kress KR, Frick A. Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14(3):245–50. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2003.09.001.

13. Müller MJ, Eich F, Regenbogen B et al. Amisulpride doses and plasma levels in different age groups of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol.* 2009;23(3):278–286. DOI: 10.1177/0269881108089806.

14. Müller MJ, Regenbogen B, Sachse J et al. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study. *Pharmacopsychiatry.* 2006;39(2):41–46. DOI: 10.1055/s-2006-931540.

15. Müller MJ, Regenbogen B, Härtter S et al. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2007;41(8):673–679. DOI: 10.1016/j.jpschires.2005.10.003.

16. Haring C, Fleischhacker WW, Schett P et al. Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. *Am J Psychiatry.* 1990;147(11):1471–1475. DOI: 10.1176/ajp.147.11.1471.

17. Haring C, Meise U, Humpel C et al. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology.* 1989;99 Suppl:S38–40. DOI: 10.1007/BF00442557.

18. Ng CH, Chong SA, Lambert T et al. An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(3):163–168. DOI: 10.1097/00004850-200505000-00007.

19. Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ et al. Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2006;83(2–3):201–210. DOI: 10.1016/j.schres.2006.01.011.

20. Khan AY, Preskorn SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract.* 2005;11(5):289–301. DOI: 10.1097/00131746-200509000-00003.

21. Greenwood-Smith C, Lubman DI, Castle DJ. Serum clozapine levels: a review of their clinical utility. *J Psychopharmacol.* 2003;17(2):234–238. DOI: 10.1177/0269881103017002014.

22. Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R et al. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(4):238–243. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32819f8f17.

23. Aravagiri M, Ames D, Wirshing WC, Marder SR. Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ther Drug Monit.* 1997;19(3):307–313. DOI: 10.1097/00007691-199706000-00011.

24. Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull.* 2001;35(3):19–29.

25. Bergemann N, Frick A, Parzer P, Kopitz J. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(2): 63–68. DOI: 10.1055/s-2004-815527.

26. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit.* 2003;25(1):46–53. DOI: 10.1097/00007691-200302000-00007.

27. Mauri MC, Steinhilber CP, Marino R et al. Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia. *European Psychiatry.* 2005;20(1):55–60. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.009.

28. Rao ML, Hiemke C, Grasmäder K, Baumann P. Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2001;69(12):580–582. DOI: 10.1055/s-2001-19184.

29. Robertson MD, McMullin MM. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens — when does therapeutic become toxic? *J Forensic Sci.* 2000;45(2):418–421.

30. Dragicevic A, Müller MJ, Sachse J, Härtter S, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring (TDM) of quetiapine. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36(5):58. DOI: 10.1097/00007691-200404000-00012.

31. Hasselstrom J, Linnet K. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit.* 2004;26(5): 486–491. DOI: 10.1097/00007691-200410000-00005.

32. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(2):81–85. DOI: 10.1097/01.yic.0000188213.46667.fl.

33. Mauri MC, Volonteri LS, Fiorentini A et al. Two weeks' quetiapine treatment for schizophrenia, drug-induced psychosis and borderline personality disorder: a naturalistic study with drug plasma levels. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(14):2207–2213. DOI: 10.1517/14656566.8.14.2207.

34. Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G et al. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drug. *Ther Drug Monit.* 2004;26(2):156–160. DOI: 10.1097/00007691-200404000-00012.

35. Dragicevic A, Trotzauer D, Hiemke C, Müller MJ. Gender and age effects on quetiapine serum concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Pharmacopsychiatry.* 2005;38(5):44. DOI: 10.1055/s-2003-38084.

36. Sparshatt A, Jones S, Taylor D. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2008;22(1):49–68. DOI: 10.2165/00023210-200822010-00004.

37. Olesen OV, Licht RW, Thomsen E et al. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit.* 1998;20(4):380–384. DOI: 10.1097/00007691-199808000-00004.

38. Remington G, Mamo D, Labelle A et al. A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):396–401. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.3.396.

39. Lane HY, Chiu WC, Chou JC et al. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(3):209–14. DOI: 10.4088/jcp.v61n0311.

40. Nyberg S, Farde L, Halldin C et al. D2 dopamine receptor occupancy during low-dose treatment with haloperidol decanoate. *Am J Psychiatry.* 1995;152(2):173–178. DOI: 10.1176/ajp.152.2.173.

41. Taylor D. Risperidone long-acting injection in practice — more questions than answers? *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2006;114(1):1–2. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00810.x.

42. Gefvert O, Eriksson B, Persson P et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta TM) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(1): 27–36. DOI: 10.1017/S1461145704004924.

43. Medori R, Mannaert E, Gründer G. Plasma antipsychotic concentration and receptor occupancy, with special focus on risperidone long-acting injectable. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(4):233–240. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.10.006.

44. Joris C, Verster, Roth T. Blood drug concentrations of benzodiazepines correlate poorly with actual driving impairment. *Sleep Medicine Reviews.* 2013;17(2):153–159. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.05.004.

45. Meibohm B, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in drug product development. *J Pharm Sci.* 2002;91(1):18–31. DOI: 10.1002/jps.1167.